



19 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

12 Offenlegungsschrift
10 DE 198 57 009 A 1

51 Int. Cl.⁷:
A 61 K 31/44
A 61 K 31/34

21 Aktenzeichen: 198 57 009.0
22 Anmeldetag: 10. 12. 1998
43 Offenlegungstag: 15. 6. 2000

DE 198 57 009 A 1

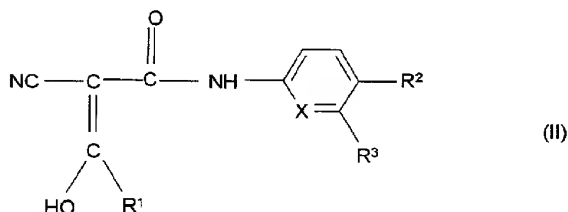
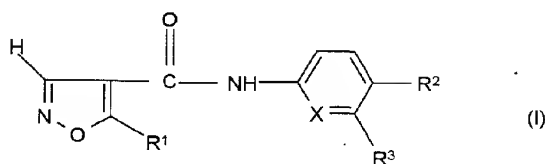
71 Anmelder:
Aventis Pharma Deutschland GmbH, 65929
Frankfurt, DE

72 Erfinder:
Lindner, Jürgen, Dr., 35041 Marburg, DE; Haase,
Burkhard, Dr., 65719 Hofheim, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

54 Zubereitung mit verbesserter therapeutischer Breite, enthaltend Nukleotidsyntheseinhibitoren

57 Eine Zubereitung, enthaltend eine Verbindung, die die enterohepatische Zirkulation von Nukleotidsyntheseinhibitoren im wesentlichen verhindert, oder zeitlich versetzt die Wirkung der Nukleotidsyntheseinhibitoren antagonisiert und einen Nukleotidsyntheseinhibitor wie Brequinar, Mycophenolatmofetil, (E)-6-(1,3-dihydro-4-hydroxy-6-methoxy-7-methyl-3-oxoisobenzofuran-5-yl)-4-methyl-4-hexenoat, Methotrexat, Mizoribine und Verbindung der Formel I oder II



eignet sich zur Behandlung von immunologischen Erkrankungen, Krebs oder bei Transplantationen.

DE 198 57 009 A 1

Als Lipidsenker bei den heterozygoten familiären Hypercholesterinämie und anderen primären Hyperlipoproteinämien mit hauptsächlichlicher Vermehrung der LDL-Fraktion oder chologen Diarrhöen werden stark basische Anionenaustauscher in der Therapie eingesetzt. Beispiele für geeignete Wirksubstanzen, die als Lipidsenker eingesetzt werden, sind N-(2-Aminoethyl)-N'-[2-[(2-aminoethyl)amino]ethyl]-1,2-ethandiamin Polymer mit (Chlormethyl)-oxiran, das auch als Colestipol (Colestid®) bezeichnet wird oder Colestyramin (CAS-Nr. 11 041-12-6), das ein Styroldivinylbenzyl Copolymere ist. Isoxazol- oder Crotonsäureamidderivate werden in den Patentanmeldungen EP 484 223; EP 529 500; US 4 061 767; EP 538 783 oder EP 551 230 beschrieben. Verbindungen die die Purin- oder Pyrimidinsynthese inhibieren werden als Nukleotidsyntheseinhibitoren bezeichnet (Burkhardt und Kalden; Rheumat. Int. (1997); 17 : 85-90), dies sind beispielsweise Verbindungen der Formel I und/oder II, Brequinar (6-Fluor-2-(2'-fluoro[1,1'-biphenyl]-4-yl)-3-methyl-4-quinolincarbonsäure), Mycophenolatmofetil (2-Morpholinoethyl-(E)-6-(1,3-dihydro-4-hydroxy-6-methoxy-7-methyl-3-oxoisobenzofuran-5-yl)-4-methyl-4-hexenoat), (E)-6-(1,3-dihydro-4-hydroxy-6-methoxy-7-methyl-3-oxoisobenzofuran-5-yl)-4-methyl-4-hexenoat, Methotrexat (CAS-Nr. 59-05-02) oder Mizoribine CAS-Nr. 50924-49-7) werden nach oraler Applikation im Darm von Patienten resorbiert und führen nach einer kurzzeitigen Erhöhung der Blutspiegel nach der Einnahme (Resorptionspeak) zu konstant hohen Blutspiegeln. Über die Leber und die Gallenflüssigkeit werden die obengenannten Nukleotidsyntheseinhibitoren wieder in den Darm ausgeschieden. Aus dem Darm können die genannten ausgeschiedenen Verbindungen teilweise wieder resorbiert und in das Blut abgegeben werden. Die genannten Verbindungen unterliegen daher der enterohepatischen Zirkulation.

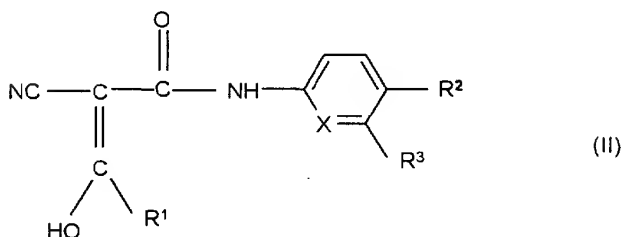
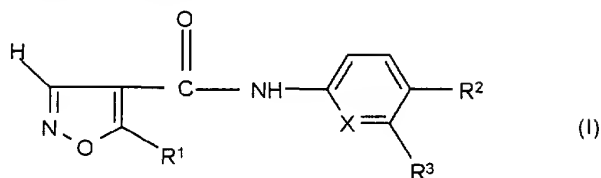
Bei dem Einsatz von Nukleotidsyntheseinhibitoren zur Beeinflussung des Immunsystems wurde überraschender Weise gefunden, daß für die erwünschte Wirkung auf das Immunsystem nur kurzzeitige Wirkeffekte dieser Substanzen benötigt werden. Werden Blutspiegel, dieser Substanzen über einen längeren Zeitraum aufrechterhalten, die zu Wirkeffekten führen, so nehmen zwar die Nebenwirkungen zu, die erwünschte Wirkung auf das Immunsystem wird aber nicht gesteigert. Dadurch, daß die Wirkeffekte auf eine kurze Zeitspanne begrenzt werden, läßt sich die Verträglichkeit einer Therapie verbessern bei Aufrechterhaltung der gewünschten pharmakodynamischen Effekte auf das Immunsystem (= verbesserte therapeutische Breite).

Im Falle von Nukleotidsyntheseinhibitoren, die der enterohepatischen Zirkulation unterliegen, kann die Wirkdauer durch verkürzt werden, indem Substanzen appliziert werden, welche die enterohepatische Zirkulation unterbrechen. Durch Unterbrechung der enterohepatischen Zirkulation, bleibt die erwünschte Wirkung auf das Immunsystem bestehen, die Nebenwirkungen werden aber drastisch reduziert. Die obengenannten Nukleotidsyntheseinhibitoren können auch eine verbesserte therapeutische Breite in ihrer Wirkung aufweisen, wenn Verbindungen die die Wirkung der Nukleotidsyntheseinhibitoren antagonisieren zeitlich versetzt – also später als die Nukleotidsyntheseinhibitoren – appliziert werden.

Unter dem Begriff therapeutische Breite wird dabei ein Maß für die Verträglichkeit eines Arzneimittels verstanden und ist im wesentlichen der Abstand zwischen der niedrigsten Dosis, die noch zu den erwünschten therapeutischen Effekten führt und der Dosis, die zu Nebenwirkungen führt. Maßstab für die erzielten Verbesserungen sind beispielsweise die Menge an roten Blutkörperchen, Hämoglobingehalt, Hämatokrit, Menge an Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, Glutamat-Pyruvat-Transaminase, alkalischer Phosphatase (aus Knochenmark) oder Amylase und das Gewicht im Vergleich mit unbehandelten Patienten.

Die Erfindung betrifft daher eine Zubereitung, enthaltend

- 1) mindestens eine Verbindung, die die enterohepatische Zirkulation der Nukleotidsyntheseinhibitoren im wesentlichen verhindert oder zeitlich versetzt die Wirkung der Nukleotidsyntheseinhibitoren antagonisiert, und
- 2) mindestens einen Nukleotidsyntheseinhibitor aus der Gruppe Brequinar, Mycophenolatmofetil, (E)-6-(1,3-dihydro-4-hydroxy-6-methoxy-7-methyl-3-oxoisobenzofuran-5-yl)-4-methyl-4-hexenoat, Methotrexat, Mizoribine und Verbindung der Formeln I oder II



und/oder eine gegebenenfalls stereoisomere Form der Verbindung der Formel I oder II und/oder ein physiologisch verträgliches Salz der Verbindung der Formel II, wobei R¹ für

- a) (C₁-C₄)-Alkyl,
 b) (C₃-C₅)-Cycloalkyl,
 c) (C₂-C₆)-Alkenyl oder
 d) (C₂-C₆)-Alkynyl, steht,
 R² für 5
 a) -CF₃,
 b) -O-CF₃,
 c) -S-CF₃,
 d) -OH,
 e) -NO₂, 10
 f) Halogen,
 g) Benzyl,
 h) Phenyl,
 i) -O-Phenyl,
 k) -CN oder 15
 l) -O-Phenyl, ein oder mehrfach substituiert mit
 1) (C₁-C₄)-Alkyl,
 2) Halogen,
 3) -O-CF₃ oder
 4) -O-CH₃, steht, 20
 R³ für
 a) (C₁-C₄)-Alkyl,
 b) Halogen, oder
 c) ein Wasserstoffatom steht, und
 X für 25
 a) eine -CH-Gruppe oder
 b) ein Stickstoffatom, steht.

Es kann auch eine Mischung der Nukleotidsyntheseinhibitoren und Verbindung der Formel I und II oder Salze der Verbindung der Formel II und eine Mischung der Verbindungen, die die enterohepatische Zirkulation der Verbindung der Formel I oder II im wesentlichen verhindern, eingesetzt werden. 30

Unter dem Begriff "Verbindung, die die enterohepatische Zirkulation der Verbindung der Formel I oder II im wesentlichen verhindert" werden beispielsweise stark basische Anionenaustauscher wie Colestipol und Colestyramin oder Aktivkohle verstanden. Unter dem Begriff "Verbindung, die zeitlich versetzt die Wirkung der Nukleotidsyntheseinhibitoren antagonisieren" werden Verbindungen verstanden wie Uridin, Purin, Purinnukleotide oder Pyrimidinnukleotide. 35

Bevorzugt ist der Einsatz einer Verbindung der Formel I und/oder II und/oder eine gegebenenfalls stereoisomeren Form der Verbindung der Formel I oder II und/oder ein Salz der Verbindung der Formel II, wobei

- R¹ für
 a) Methyl,
 b) Cyclopropyl oder 40
 c) (C₃-C₅)-Alkynyl steht,
 R² für -CF₃ oder -CN steht,
 R³ für ein Wasserstoffatom oder Methyl steht, und
 X für eine -CH- Gruppe steht,

in Kombination mit mindestens einer Verbindung aus der Gruppe Colestipol, Colestyramin und Aktivkohle. 45

Insbesondere bevorzugt ist die Verwendung von N-(4-Trifluormethylphenyl)-5-methylisoxazol-4-carboxamid, N-(4-Trifluormethylphenyl)-2-cyan-3-hydroxycrotonsäureamid, 2-Cyano-3-cyclopropyl-3-hydroxy-acrylsäure-(4-cyanophenyl)-amid oder N-(4-Trifluormethylphenyl)-2-cyan-3-hydroxy-hept-2-en-6-incarbonsäureamid in Kombination mit Colestyramin.

Die Herstellung der Verbindung der Formel I oder II erfolgt nach bekannten Verfahren wie sie in EP 484 223; EP 529 500; US 4 061 767; EP 538 783 oder EP 551 230 beschrieben werden. Die Ausgangsstoffe der chemischen Umsetzungen sind bekannt oder lassen sich nach literaturbekannten Methoden leicht herstellen. 50

Unter dem Begriff Alkyl, Alkenyl oder Alkynyl werden Reste verstanden, deren Kohlenstoffkette geradkettig oder verzweigt sein kann. Ferner können die Alkenyl- oder Alkynyl-Reste auch mehrere Doppelbindungen beziehungsweise mehrere Dreifachbindungen enthalten. Cyclische Alkylreste sind beispielsweise 3- bis 5-gliedrige Monocyclen wie Cyclopropyl, Cyclobutyl oder Cyclopentyl. Salze der Verbindung der Formel II sind beispielsweise Natrium- oder Lysiniumsalze, die sich wie in der Europäischen Patentanmeldung Nr. EP 0769296 beschrieben herstellen lassen. 55

Die erfindungsgemäße Zubereitung eignet sich beispielsweise zur Behandlung von

- immunologischer Erkrankungen 60
- inflammatorischen und zytotoxischen Prozessen im Zusammenhang mit gentherapeutischen Eingriffen
- Krebserkrankungen wie Lungenkrebs, Leukämie, Eierstockkrebs, Sarkome, Kaposi's Sarkom, Meningiom, Darmkrebs, Lymphknotenkrebs, Hirntumore, Brustkrebs, Pankreaskrebs, Prostatakrebs oder Hautkrebs
- Autoimmunerkrankungen wie systemischem Lupus erythematodes oder multipler Sklerose 65
- Rheumaerkrankungen
- Transplantationen oder Graft-versus-Host-Reaktionen oder Host-versus-Graft-Reaktionen
- Erkrankungen, die durch stark proliferierende Zellen verursacht werden Psoriasis oder atypischer Dermatitis
- Allergie, Asthma, Urticaria, Rhinitis oder Uveitis

- Typ II-Diabetes
- zystischer Fibrose, Kolitis, Leberfibrose oder Sepsis
- Chronisch entzündliche Erkrankungen wie Arteriosklerose, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa.

Die Erfindung betrifft auch ein Verfahren zur Herstellung der Zubereitung, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man die Nukleotidsyntheseinhibitoren und eine Verbindung, die die enterohepatische Zirkulation der Nukleotidsyntheseinhibitoren im wesentlichen verhindert, oder zeitlich versetzt die Wirkung der Nukleotidsyntheseinhibitoren antagonsieren, mit einem pharmazeutisch geeigneten und physiologisch annehmbaren Träger und gegebenenfalls weiteren geeigneten Wirk-, Zusatz- oder Hilfsstoffen in eine geeignete Darreichungsform bringt.

Die erfindungsgemäße Zubereitung kann auch Kompositionen oder Kombinationspackungen umfassen, in denen die Bestandteile nebeneinander gestellt sind und deshalb gleichzeitig, getrennt oder zeitlich abgestuft an ein und denselben menschlichen oder tierischen Körper angewendet werden können. Bevorzugt ist die zeitlich abgestufte Applikation von der Verbindung der Formel I und/oder II vor der Applikation der Verbindung, die die enterohepatische Zirkulation der Verbindung der Formel I oder II im wesentlichen verhindert. Hierzu wird beispielsweise zuerst N-(4-Trifluormethylphenyl)-2-cyan-3-hydroxy-crotonsäureamid (im folgenden als Verbindung 1 bezeichnet) appliziert. Colestyramin, das die enterohepatische Zirkulation der Verbindung 1 im wesentlichen verhindert, wird zeitlich versetzt, also z. B. 2 Stunden oder 4 Stunden nach der Gabe der Verbindung 1, appliziert. Durch diese zeitlich versetzte Gabe der Verbindung 1 und Colestyramin wird die Verbindung 1 zunächst ungehindert aus dem Verdauungstrakt resorbiert. Nach der Gabe von Colestyramin, welches systemisch nicht resorbiert wird, wird die über die Galle ausgeschiedene Verbindung 1 an Colestyramin gebunden und kann daher nicht wieder reabsorbiert werden; dadurch wird eine Unterbrechung der enterohepatischen Zirkulation bewirkt. Durch diese Maßnahme wird die Wirkdauer und die Blutspiegel der Verbindung 1 drastisch reduziert. Trotz dieser drastisch reduzierten Blutspiegel wird die Wirksamkeit im pathologischen Tiermodell, wie der Adjuvans Arthritis bei einer niedrigen, gerade noch wirksamen Dosierungen von etwa 2,5 mg/kg/Tag an der Verbindung 1 durch die Gabe von Colestyramin nicht vermindert. Werden im gleichen Tiermodell hohe Dosierungen von 25 mg/kg/Tag der Verbindung 1 eingesetzt, welche bereits zu verschiedenen Nebenwirkungen führen, so beobachtet man durch Gabe von Colestyramin eine deutliche Verminderung der Nebenwirkungen unter Beibehaltung der erwünschten Wirkungen auf das Immunsystem.

Die erfindungsgemäße Zubereitung kann als Dosiereinheit in Form von Arzneiformen wie Kapseln (einschließlich Mikrokapseln, die im allgemeinen keine pharmazeutischen Träger enthalten), Tabletten einschließlich Dragees und Pillen, oder Zäpfchen vorliegen, wobei bei Verwendung von Kapseln das Kapselmaterial die Funktion des Trägers wahrnehmen und der Inhalt z. B. als Pulver, Gel, Lösung, Emulsion oder Dispersion vorliegen kann. Besonders vorteilhaft und einfach ist es jedoch, orale oder perorale Formulierungen mit den beiden Wirkstoffkomponenten 1) (z. B. Colestyramin) und 2) (Verbindung der Formel I und/oder II) herzustellen, die die berechneten Mengen der Wirkstoffe zusammen mit jedem gewünschten pharmazeutischen Träger enthalten. Auch eine entsprechende Formulierung (Zäpfchen) für die rektale Therapie kann angewandt werden. Ebenso ist die transdermale Applikation in Form von Salben oder Cremes, parenterale (intraperitoneale, subkutane, intramuskuläre) Injektion oder orale Applikation von Lösungen, die die erfindungsgemäßen Kombinationen enthalten, möglich. Salben, Pasten, Cremes und Puder können neben dem Wirkstoff die üblichen Trägerstoffe enthalten, z. B. tierische und pflanzliche Fette, Wachse, Paraffine, Stärke, Tragant, Cellulosederivate, Polyethylenglykole, Silicone, Kieselsäure, Aluminiumhydroxid, Talkum, Zinkoxid, Milchsüßholz, Benteite, Calciumsilikat und Polyamidpulver oder Gemische dieser Stoffe. Die Tabletten, Pillen oder Granulatkörper können nach Verfahren wie Preß-, Tauch- oder Wirbelbettverfahren oder Kesseldragierung hergestellt werden und enthalten Trägermittel und andere übliche Hilfsstoffe wie Gelatine, Agarose, Stärke (z. B. Kartoffel-, Mais- oder Weizenstärke), Cellulose wie Ethylcellulose, Siliziumdioxid, Magnesiumcarbonat, verschiedene Zucker wie Milchsüßholz und/oder Calciumphosphate. Die Dragierlösung besteht gewöhnlich aus Zucker und/oder Stärkesirup und enthält meistens noch Gelatine, synthetische Celluloseester, Gummi arabicum, Polyvinylpyrrolidon, Pigmente, oberflächenaktive Substanzen, Weichmacher und ähnliche Zusätze entsprechend dem Stand der Technik. Zur Herstellung der Zubereitungsformen kann jedes übliche Fließregulierungs-, Schmier- oder Gleitmittel wie Magnesiumstearat und Trennmittel verwendet werden. Bevorzugt haben die Zubereitungen die Form von Mantel-/Kern-Tabletten oder Mehrschichttabletten, wobei sich die Wirkkomponente 2 im Mantel bzw. im Kern bzw. in einer Schicht befindet, während sich die Wirkkomponente 1 im Kern, im Mantel oder in einer anderen Schicht befindet. Die Wirkstoffkomponenten können auch in retardierter Form vorliegen oder an Retardierungsmaterial adsorbiert bzw. im Retardierungsmaterial (z. B. Cellulose- oder Polystyrolharzbasis, z. B. Hydroxyethylcellulose) eingeschlossen sein. Eine verzögerte Freisetzung der Wirkstoffe kann auch erreicht werden, indem die betreffende Schicht bzw. das Kompartiment mit üblichen magensaftunlöslichen Überzügen versehen wird. Bevorzugt ist eine verzögerte Freisetzung der Verbindung, die die enterohepatische Zirkulation der Verbindung der Formel I oder II im wesentlichen verhindert. Die anzuwendende Dosierung ist selbstverständlich abhängig von verschiedenen Faktoren wie dem zu behandelnden Lebewesen (d. h. Mensch oder Tier), Alter, Gewicht, allgemeiner Gesundheitszustand, dem Schweregrad der Symptome, der zu behandelnden Erkrankung, eventuellen Begleiterkrankungen, (falls vorhanden) der Art der begleitenden Behandlung mit anderen Arzneimitteln, oder Häufigkeit der Behandlung. Die Dosierungen werden im allgemeinen mehrfach pro Tag und vorzugsweise einmal bis dreimal pro Tag verabreicht. Die verwendeten Mengen an Einzelwirkstoff orientieren sich hierbei an der empfohlenen Tagesdosis des jeweiligen Einzelwirkstoffs und sollen im allgemeinen im Kombinationspräparat von 10% bis 300% der empfohlenen Tagesdosis liegen, bevorzugt von 50% bis 150%, insbesondere bei 80%. Die geeignete Therapie mit den erfindungsgemäßen Kombinationen besteht somit z. B. in der Verabreichung von einer, zwei oder 3 Einzeldosierungen der Zubereitung bestehend aus N-(4-Trifluormethylphenyl)-5-methylisoxazol-4-carboxamid oder N-(4-Trifluormethylphenyl)-2-cyan-3-hydroxycrotonsäureamid in einer Menge von 2 mg bis 250 mg, bevorzugt 5 mg bis 150 mg, insbesondere 10 mg bis 50 mg, insbesondere bevorzugt 10 mg bis 20 mg und Colestyramin in einer Menge von 250 mg bis 6000 mg, insbesondere von 1500 mg bis 3000 mg.

Ferner können die erfindungsgemäßen Zubereitungen auch zusammen mit anderen geeigneten Wirkstoffen, beispielsweise Antiuricopathika, Analgetika, steroidal oder nichtsteroidal Antiphlogistika, Thrombozytenaggregationshem-

mern, Cytokinen, Cytokinagonisten, Cytokinantagonisten oder immunsuppressiven Verbindungen wie Cyclosporin A, FK 506 oder Rapamycin eingesetzt werden.

Beispiel 1

Adjuvans induzierte Arthritis, Modifikation nach Perper (Proc. Soc. exp. Biol. Med. 137, 506 (1971))

Als Versuchstiere dienten männliche Ratten eines Lewis-Stammes (Moellegard, Dänemark) mit einem Körpergewicht von 160 bis 210 g. Die Tiere erhielten am 1. Tag eine subkutane Injektion in die Schwanzwurzel mit kompletten Freund'schen Adjuvans, enthaltend eine Mycobacterium butyricum Suspension in schwerem Paraffin Öl (Difco; 6 mg/kg in Paraffin Öl; Merck). Die Verbindungen N-(4-Trifluormethylphenyl)-2-cyan-3-hydroxy-crotonsäureamid und Colestyramin wurden in Carboxymethylcellulose (1% in Wasser) suspendiert und oral verabreicht. Die Verbindungen wurden einmal täglich vom 1. bis zum 17. Versuchstag appliziert; dann erfolgte die Bestimmung des Pfotenvolumens und Arthritis-Index am 18. Tag.

Die Schwere der Erkrankung wurde durch Messung des Pfotenvolumens beider Hinterpfoten bestimmt. Die Messung erfolgte durch die Wasserverdrängungsmethode mit einem Plethysmometer 2060 (Rhema-Labortechnik, Hofheim, Deutschland). Ferner erfolgte die Bestimmung des Arthritis Index am 18. Tag nach der Injektion.

Bestimmung des Arthritis Index:

1. Ohren
0,5 Punkte für jedes Ohr an dem eine Rötung auftritt und Knoten gebildet werden 20
2. Nase
1 Punkt für Bindegewebsschwellung
3. Schwanz
1 Punkt für das Auftauchen von Knoten
4. Vorderpfoten 25
0,5 Punkte für jede Pfote an der wenigstens eine Entzündung an einem Gelenk auftritt
5. Hinterpfoten
1 Punkt für leichte Entzündung (Schwellung)
2 Punkte für eine mittelstarke Entzündung
3 Punkte für eine massive Entzündungsreaktion. 30

Tiere einer Kontrollgruppe "Arthritis Kontrolle" erhielten am 1. Tag eine subkutane Injektion in die Schwanzwurzel mit kompletten Freund'schen Adjuvans und erhielten aber nur das Lösungsmittel (1% Carboxymethylcellulose in Wasser). Pro Dosierung und in der Kontrollgruppe wurden jeweils 6 Tiere verwendet. Als weitere Kontrollgruppe "gesunde Kontrolle" wurden unbehandelte Tiere eingesetzt. Als Wirkungskriterium diente die Herabsetzung der Pfotenvolumenzunahme und die Abnahme des Arthritis Index gegenüber der unbehandelten Kontrollgruppe und das Gewicht der Tiere jeweils in Prozent und bezogen auf die Arthritis Kontrolle. In der folgenden Tabelle wird N-(4-Trifluormethylphenyl)-2-cyan-3-hydroxycrotonsäureamid als Verbindung 1 bezeichnet. Colestyramin wurde 4 Stunden später als Verbindung 1 appliziert. Tabelle 1 zeigt die erhaltenen Ergebnisse.

Tabelle 1

	Wirksubstanz (mg/kg Lebendgewicht)	Pfotenvolumen (%)	Arthritis Index (%)	Gewicht (%)
gesunde Kontrolle				30
Arthritis Kontrolle				18
Colestyramin	1000	35	44	8
Verbindung 1	2,5	-63	-77	20
Verbindung1 + Colestyramin	2,5 + 1000	-70	-92	20
Verbindung 1	7,5	-83	-92	18
Verbindung 1 + Colestyramin	7,5 + 1000	-73	-95	27
Verbindung 1	25	-92	-100	-2
Verbindung1 + Colestyramin	25 + 1000	-72	-100	3

die in der Tabelle gezeigten Werte mit "-" Zeichen geben Abnahme an; alle anderen Werte geben Zunahme im Vergleich zum Anfang des Versuchs an

Die mit der erfindungsgemäßen Zubereitung behandelten Tiere zeigten eine Gewichtszunahme, die bei den Mengen 2,5 und 7,5 der Verbindung 1 der gesunden Kontrolle sehr nahe kam und signifikant besser als mit der Verbindung 1 alleine war, während die Wirksamkeit der Verbindung 1 vollständig erhalten blieb.

Beispiel 2

Die Versuchsbedingungen sind analog zu Beispiel 1. Es wurden die Wirkungen der Verbindung 1 und Colestyramin auf die Menge an roten Blutkörperchen (RBC), Hämoglobingehalt (HGB), Hämatokrit (HCT), Menge an Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT) und Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) bestimmt. Colestyramin wurde 4 Stunden später als Verbindung 1 appliziert. Tabelle 2 zeigt die erzielten Ergebnisse.

Tabelle 2

	Wirksubstanz (mg/kg Lebend- gewicht)	Pfoten- volumen (%)	Arthritis Index (%)	GOT (U/l)	GPT (U/l)	RBC (*10 ⁶ / mm ³)	HGB (g/dl)	HCT (%)	An- zahl der Tiere
gesunde Kontrolle				50,4	23,6	7,4	13,1	38,9	4
Arthritis Kontrolle				50,8	20,3	7,3	13,0	38,0	6
Colestyramin	1000	10	22	43,5	25,2	7,6	10,2	31,4	6
Verbindung 1	25	-92	-100	85,3	25,1	3,8	6,1	18,7	6
Verbindung 1 + Colestyramin	25 + 1000	-72	-100	52,5	21,5	6,08	10,2	31,4	5

die in der Tabelle gezeigten Werte mit "-" Zeichen geben Abnahme an; alle anderen Werte geben Zunahme im Vergleich zum Anfang des Versuchs an

Die mit der erfindungsgemäßen Zubereitung behandelten Tiere zeigten eine Normalisierung der Menge an roten Blutkörperchen (RBC), Hämoglobingehalt (HGB), Hämatokrit (HCT), Menge an Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT) und Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT), die der gesunden Kontrolle sehr nahe kam und signifikant besser als mit der Verbindung 1 alleine war, während die Wirksamkeit der Verbindung 1 vollständig erhalten blieb.

Beispiel 3

Die Versuchsbedingungen sind analog zu Beispiel 1. Es wurde die Wirkungen der Verbindung 1 und Colestyramin auf die Menge an alkalischer Phosphatase (AP) und Amylase bestimmt. Colestyramin wurde 4 Stunden später als Verbindung 1 appliziert. Tabelle 2 zeigt die erzielten Ergebnisse.

Tabelle 3

	Wirksubstanz (mg/kg Lebend- gewicht)	Pfoten- volumen (%)	Arthritis Index (%)	AP (U/l)	Amylase (U/l)	Anzahl der getesteten Tiere
gesunde Kontrolle				312,6	3058,3	6
Arthritis Kontrolle				231,5	2251,6	6
Colestyramin	1000	-60	-46	271,8	2756,6	6
Verbindung 1	25	-110	-100	114,8	1306,5	6
Verbindung 1 + Colestyramin	25 + 1000	-86	-94	206,6	2783,3	3

die in der Tabelle gezeigten Werte mit "-" Zeichen geben Abnahme an; alle anderen Werte geben Zunahme im Vergleich zum Anfang des Versuchs an

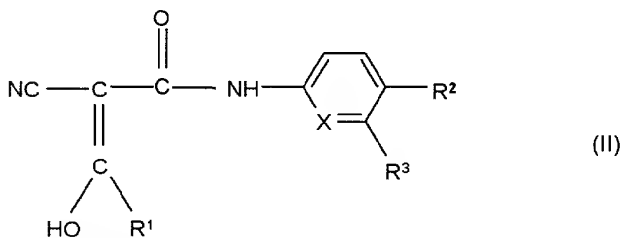
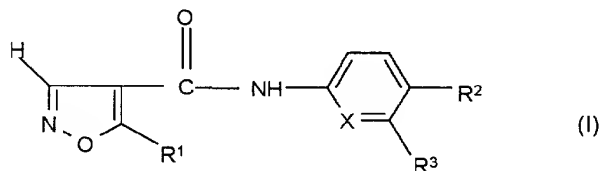
Die mit der erfindungsgemäßen Zubereitung behandelten Tiere zeigten eine Normalisierung der Menge an Alkalischer Phosphatase und, die der gesunden Kontrolle sehr nahe kam und signifikant besser als mit der Verbindung 1 alleine war, während die Wirksamkeit der Verbindung 1 vollständig erhalten blieb.

- Eine erfindungsgemäße Zubereitung besteht aus einer kleinen Hartgelatine kapsel die 400 mg Colestyramin enthält und einer größeren Hartgelatine kapsel die 20 mg N-(4-Trifluormethylphenyl)-5-methylisoxazol-4-carboxamid enthält.
 5 Die kleinere Hartgelatine kapsel wird vollständig von der größeren Kapsel umfaßt. Als Füllmaterial zwischen den beiden Kapseln wird Glucose eingesetzt.

Patentansprüche

1. Zubereitung, enthaltend

- 1) mindestens eine Verbindung, die die enterohepatische Zirkulation der Nukleotidsyntheseinhibitoren im wesentlichen verhindert oder zeitlich versetzt die Wirkung der Nukleotidsyntheseinhibitoren antagonisiert, und
 2) mindestens einen Nukleotidsyntheseinhibitor aus der Gruppe Brequinar, Mycophenolatmofetil, (E)-6-(1,3-dihydro-4-hydroxy-6-methoxy-7-methyl-3-oxoisobenzofuran-5-yl)-4-methyl-4-hexenoat, Methotrexat, Mizoribine und Verbindung der Formeln I oder II



und/oder eine gegebenenfalls stereoisomere Form der Verbindung der Formel I oder II und/oder ein physiologisch verträgliches Salz der Verbindung der Formel II, wobei

R¹ für

- a) (C₁-C₄)-Alkyl,
 b) (C₃-C₅)-Cycloalkyl,
 c) (C₂-C₆)-Alkenyl oder
 d) (C₂-C₆)-Alkynyl, steht,

R² für

- a) -CF₃,
 b) -O-CF₃,
 c) -S-CF₃,
 d) -OH,
 e) -NO₂,
 f) Halogen,
 g) Benzyl,
 h) Phenyl,
 i) -O-Phenyl,
 k) -CN oder
 l) -O-Phenyl, ein oder mehrfach substituiert mit

- 1) (C₁-C₄)-Alkyl,
 2) Halogen,
 3) -O-CF₃ oder
 4) -O-CH₃, steht,

R³ für

- a) (C₁-C₄)-Alkyl,
 b) Halogen, oder
 c) ein Wasserstoffatom steht, und
 X für

- a) eine -CH-Gruppe oder
 c) ein Stickstoffatom, steht.

2. Zubereitung gemäß Anspruch 1, wobei man eine Verbindung der Formel I und/oder II und/oder eine gegebenenfalls stereoisomeren Form der Verbindung der Formel I oder II und/oder ein Salz der Verbindung der Formel II einsetzt, wobei

R¹ für

- a) Methyl,

- b) Cyclopropyl oder
 c) (C₃-C₅)-Alkynyl steht,
 R² für -CF₃ oder -CN steht,
 R³ für ein Wasserstoffatom oder Methyl steht, und
 X für eine -CH- Gruppe steht. 5
3. Zubereitung gemäß der Ansprüche 1 oder 2, wobei man N-(4-Trifluormethylphenyl)-5-methylisoxazol-4-carboxamid als eine Verbindung der Formel I oder N-(4-Trifluormethylphenyl)-2-cyan-3-hydroxy-crotonsäureamid, 2-Cyan-3-cyclopropyl-3-hydroxy-acrylsäure-(4-cyanophenyl)-amid oder N-(4-Trifluormethylphenyl)-2-cyan-3-hydroxy-hept-2-en-6-incarbonsäureamid als Verbindung der Formel II einsetzt.
4. Zubereitung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß als Verbindung, die die enterohepatische Zirkulation der Verbindung der Formel I oder II im wesentlichen verhindert, eine Verbindung aus der Gruppe Colestipol, Colestyramin und Aktivkohle eingesetzt wird. 10
5. Zubereitung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß als Verbindung die zeitlich versetzt die Wirkung der Nukleotidsyntheseinhibitoren antagonisiert eine Verbindung aus der Gruppe Uridin, Purin, Purinnukleotide oder Pyrimidinnukleotide eingesetzt wird. 15
6. Zubereitung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß zusätzliche Wirkstoffe aus der Gruppe Antiuricopathika, Analgetika, steroidalen oder nichtsteroidalen Antiphlogistika, Cytokinen, Cytokinagonisten, Thrombocytenaggregationshemmern, Cytokinantagonisten oder immunsuppressiven Verbindungen wie Cyclosporin A, FK 506 oder Rapamycin enthaltend sind.
7. Zubereitung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß sie aus Kompositionen oder Kombinationspackungen besteht, in denen die Bestandteile nebeneinander gestellt sind und deshalb gleichzeitig, getrennt oder zeitlich abgestuft an ein und denselben menschlichen oder tierischen Körper angewendet werden. 20
8. Zubereitung gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Applikation der Verbindung der Formel I und/oder II zeitlich vor der Applikation der Verbindung, die die enterohepatische Zirkulation der Verbindung der Formel I oder II im wesentlichen verhindert, durchgeführt wird. 25
9. Verwendung der Zubereitung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von immunologischer Erkrankungen, inflammatorischen und zytotoxischen Prozessen im Zusammenhang mit gentherapeutischen Eingriffen, 30
- Krebserkrankungen wie Lungenkrebs, Leukämie, Eierstockkrebs, Sarkome, Kaposi's Sarkom, Meningiom, Darmkrebs, Lymphknotenkrebs, Hirntumore, Brustkrebs, Pankreaskrebs, Prostatakrebs oder Hautkrebs, Autoimmunerkrankungen wie systemischem Lupus erythematodes oder multipler Sklerose, Rheumaerkrankungen, 35
- Transplantationen oder Graft-versus-Host-Reaktionen oder Host-versus-Graft-Reaktionen, Erkrankungen, die durch stark proliferierende Zellen verursacht werden, Psoriasis oder atypischer Dermatitis, Allergie, Asthma, Urticaria, Rhinitis oder Uveitis, Typ II-Diabetes, 40
- zystischer Fibrose, Kolitis, Leberfibrose oder Sepsis, Chronisch entzündliche Erkrankungen wie Arteriosklerose, Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa.
10. Verfahren zur Herstellung der Zubereitung gemäß der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß man mindestens einen Nukleotidsyntheseinhibitor aus der Gruppe Brequinar, Mycophenolatmofetil, (E)-6-(1,3-dihydro-4-hydroxy-6-methoxy-7-methyl-3-oxoisobenzofuran-5-yl)-4-methyl-4-hexenoat, Methotrexat, Mizoribine und Verbindung der Formeln I oder II und eine Verbindung, die die enterohepatische Zirkulation der Verbindung der Formel I oder II im wesentlichen verhindert, oder eine Verbindung die zeitlich versetzt die Wirkung mindestens eines der Nukleotidsyntheseinhibitoren antagonisiert mit einem pharmazeutisch geeigneten und physiologisch annehmbaren Träger und gegebenenfalls weiteren geeigneten Wirk-, Zusatz- oder Hilfsstoffen in eine geeignete Darreichungsform bringt. 45

50

55

60

65

- Leerseite -

DERWENT-ACC-NO: 2000-424401**DERWENT-WEEK: 200781*****COPYRIGHT 2008 DERWENT INFORMATION LTD***

TITLE: Nucleotide synthesis inhibiting preparation useful for treating e.g. cancer, immunological disease or inflammation, also containing temporary antagonist or entero-hepatic circulation inhibitor to reduce side-effects

INVENTOR: HAASE B; LINDNER J**PATENT-ASSIGNEE: AVENTIS PHARMA DEUT GMBH[AVET]****PRIORITY-DATA: 1998DE-1057009 (December 10, 1998)****PATENT-FAMILY:**

PUB-NO	PUB-DATE	LANGUAGE
DE 19857009 A1	June 15, 2000	DE 9
WO 0033876 A1	June 15, 2000	DE 35
AU 200017793 A	June 26, 2000	EN 27
NO 200102719 A	June 1, 2001	NO
EP 1137438 A1	October 4, 2001	DE
BR 9916006 A	September 4, 2001	PT
SK 200100788 A3	December 3, 2001	SK
KR 2001080729 A	August 22, 2001	KO
CZ 200102029 A3	February 13, 2002	CS
CN 1329506 A	January 2, 2002	ZH
EP 1137438 B1	June 5, 2002	DE
HU 200104624 A2	April 29, 2002	HU
DE 59901681 G	July 11, 2002	DE
ZA 200104815 A	August 28, 2002	EN
JP 2002531525 W	September 24, 2002	JA
ES 2178496 T3	December 16, 2002	ES
MX 2001005861 A1	April 1, 2002	ES

AU 766810 B	October 23, 2003	EN
NZ 511882 A	November 28, 2003	EN
MX 224009 B	November 8, 2004	ES
US 20050255071 A1	November 17, 2005	EN
CN 1189214 C	February 16, 2005	ZH
SK 284842 B6	December 1, 2005	SK
IN 200100968 P4	August 31, 2007	EN

DESIGNATED-STATES: AE AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY CA CH
 CN CR CU CZ DE DK DM EE ES FI GB GD GE
 GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR KZ
 LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW
 MX NO NZ PL PT RO RU SD SE SG SI SK SL TJ
 TM TR TT T Z UA UG UZ VN YU ZA ZW AT BE
 CH CY DE DK EA ES FI FR GB GH GM GR IE IT
 KE LS LU MC MW NL OA PT SD SE SL SZ TZ
 UG ZW AL AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB
 GR IE IT LI LT LU LV MC NL PT RO SE SI AL
 AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI
 LT LU LV MC NL PT RO S E SI

APPLICATION-DATA:

PUB-NO	APPL-DESCRIPTOR	APPL-NO	APPL-DATE
DE 19857009A1	N/A	1998DE-1057009	December 10, 1998
BR 9916006A	N/A	1999BR-016006	December 1, 1999
CN 1329506A	N/A	1999CN-814243	December 1, 1999
CN 1189214C	N/A	1999CN-814243	December 1, 1999
DE 59901681G	N/A	1999DE-501681	December 1, 1999
EP 1137438A1	N/A	1999EP-961041	December 1, 1999

EP 1137438B1	N/A	1999EP-961041	December 1, 1999
NZ 511882A	N/A	1999NZ-511882	December 1, 1999
WO2000033876A1	N/A	1999WO-EP09380	December 1, 1999
NO 200102719A	N/A	1999WO-EP09380	December 1, 1999
EP 1137438A1	N/A	1999WO-EP09380	December 1, 1999
BR 9916006A	N/A	1999WO-EP09380	December 1, 1999
SK 200100788A3	N/A	1999WO-EP09380	December 1, 1999
CZ 200102029A3	N/A	1999WO-EP09380	December 1, 1999
EP 1137438B1	N/A	1999WO-EP09380	December 1, 1999
HU 200104624A2	N/A	1999WO-EP09380	December 1, 1999
DE 59901681G	N/A	1999WO-EP09380	December 1, 1999
JP2002531525W	N/A	1999WO-EP09380	December 1, 1999
MX2001005861A1	N/A	1999WO-EP09380	December 1, 1999
NZ 511882A	N/A	1999WO-EP09380	December 1, 1999
MX 224009B	N/A	1999WO-EP09380	December 1, 1999
SK 284842B6	N/A	1999WO-EP09380	December 1, 1999
IN 200100968P4	N/A	1999WO-EP09380	December 1, 1999
AU 200017793A	N/A	2000AU-017793	December 1, 1999

AU 766810B	N/A	2000AU-017793	December 1, 1999
JP2002531525W	N/A	2000JP-586366	December 1, 1999
CZ 200102029A3	N/A	2001CZ-002029	December 1, 1999
HU 200104624A2	N/A	2001HU-004624	December 1, 1999
SK 200100788A3	N/A	2001SK-000788	December 1, 1999
SK 284842B6	N/A	2001SK-000788	December 1, 1999
NO 200102719A	N/A	2001NO-002719	June 1, 2001
KR2001080729A	N/A	2001KR-707176	June 8, 2001
MX2001005861A1	N/A	2001MX-005861	June 8, 2001
MX 224009B	N/A	2001MX-005861	June 8, 2001
ZA 200104815A	N/A	2001ZA-004815	June 13, 2001
IN 200100968P4	N/A	2001IN-CN00968	July 10, 2001
US20050255071A1	Based on	2005US-178987	July 11, 2005

INT-CL-CURRENT:

TYPE	IPC DATE
CIPP	A61K45/00 20060101
CIPS	A61K31/275 20060101
CIPS	A61K31/277 20060101
CIPS	A61K31/42 20060101
CIPS	A61K31/42 20060101

CIPS	A61K31/435 20060101
CIPS	A61K31/44 20060101
CIPS	A61K31/4439 20060101
CIPS	A61K31/519 20060101
CIPS	A61K31/537 20060101
CIPS	A61K31/5377 20060101
CIPS	A61K31/7056 20060101
CIPS	A61K31/785 20060101
CIPS	A61K33/44 20060101
CIPS	A61K38/13 20060101
CIPS	A61K45/06 20060101
CIPS	A61K45/06 20060101
CIPS	A61P1/04 20060101
CIPS	A61P11/02 20060101
CIPS	A61P11/06 20060101
CIPS	A61P17/00 20060101
CIPS	A61P17/06 20060101
CIPS	A61P29/00 20060101
CIPS	A61P3/10 20060101
CIPS	A61P31/04 20060101
CIPS	A61P35/00 20060101
CIPS	A61P37/00 20060101
CIPS	A61P37/02 20060101
CIPS	A61P37/08 20060101
CIPS	A61P9/10 20060101

ABSTRACTED-PUB-NO: DE 19857009 A1

BASIC-ABSTRACT:

NOVELTY - A preparation containing a nucleotide synthesis inhibitor (NTSI) (B) additionally contains at least one compound (A) which inhibits the entero-hepatic circulation of the NTSI or temporarily antagonizes the action of the NTSI.

DESCRIPTION - A new preparation (I) contains (A) at least one compound which inhibits the entero-hepatic circulation of NTSl's or temporarily antagonizes the action of NTSl's and (B) at least one NTSl selected from brequinar, mycophenolate mofetil, (E)-6-(1,3-dihydro-4-hydroxy-6-methoxy-7-methyl-3-oxo-isobenzofuran-5-yl) 4-methyl-4-hexenoate, methotrexate, mizoribine and isoxazole or cyanoacrylamide derivatives of formula (II) or (III) (or their stereoisomers and/or salts).

R1 = 1-4C alkyl, 3-5C cycloalkyl, 2-6C alkenyl or 2-6C alkynyl;

R2 = CF₃, OCF₃, SCF₃, OH, NO₂, halo, benzyl, Ph, phenoxy (optionally substituted by one or more of 1-4C alkyl, halo, OCF₃ and OMe) or CN;

R3 = 1-4C alkyl, halo or H;

X = CH or N.

An **INDEPENDENT CLAIM** is included for the production of (I).

Nucleotide synthesis inhibitor.

USE - For treating immunological diseases; inflammatory and cytotoxic processes associated with gene therapy; cancer diseases (e.g. leukemia, sarcoma, Kaposi's sarcoma, meningioma, brain tumors or lung, ovarian, colon, lymph node, breast, pancreatic, prostate or skin cancer); autoimmune disease (e.g. systemic lupus erythematoses or multiple sclerosis); rheumatic disease; transplant rejection or graft-versus-host or host-versus-graft reactions; diseases associated with excessive cellular proliferation; psoriasis or atypical dermatitis; allergy, asthma, urticaria, rhinitis or uveitis; type-II diabetes; cystic fibrosis, colitis, liver fibrosis or sepsis; or chronic inflammatory diseases such as arteriosclerosis, Crohn's disease or ulcerative colitis (all claimed).

ADVANTAGE - (A) reduces the period for which (B) is kept in circulation. This markedly improves the tolerance and reduces the side-effects of NTSl therapy with (B) (e.g. the effects on erythrocyte count, hemoglobin content, hematocrit, weight and glutamate-oxalate transaminase (GOT), glutamate-pyruvate transaminase, alkaline phosphatase and amylase activities), while retaining the required beneficial effects of (B) on the immune system. A broader spectrum of therapeutic applications for (B) is thus provided. In tests against adjuvant-induced arthritis in rats, N-(4-

trifluoromethylphenyl)-2-cyano-3-hydroxycrotonamide (IIIa) was administered orally at 25 mg/kg per day for 18 days, alone or in combination with 1000 mg/kg per day of cholestyramine. Both treatments reduced the arthritis index by 100%, but the final GOT activity (50.8 U/l in untreated controls) was 52.5 U/l after treatment with (IIIa) plus cholestyramine and 85.3 U/l after treatment with (IIIa) alone.

EQUIVALENT-ABSTRACTS:

PHARMACEUTICALS

Preferred Compounds: Temporary NTSI antagonists (A) include purine nucleotides and pyrimidine nucleotides. (II) is N-(4-trifluoromethylphenyl)-5-methylisoxazole-4-carboxamide. (III) is N-(4-trifluoromethylphenyl)-2-cyano-3-hydroxycrotonamide (IIIa), 2-cyano-3-cyclopropyl-3-hydroxyacrylic acid (4-cyanophenyl)-amide or N-(4-trifluoromethylphenyl)-2-cyano-3-hydroxy-hept-2-en-6-ynecarboxamide. (I) optionally contains further active agents selected from anti-uropathic agents, analgesics, steroidal or other antiphlogistic agents, cytokines (or their agonists or antagonists), thrombocyte aggregation inhibitors or immunosuppressants (e.g. cyclosporin A, FK 506 or rapamycin).

Preparation: Claimed preparation of (I) involves converting (A) and (B) into a suitable dosage form, in combination with a carrier and optionally further active agents, additives or auxiliaries.

Preferred Definitions:

R1 = Me, cyclopropyl or 3-5C alkynyl;

R2 = CF₃ or CN;

R3 = H or Me;

X = CH.

(A) and (B) may be administered simultaneously or successively, in combination or separately. Preferably (B) is administered before (A). Administration is preferably oral, but may also be e.g. transdermal or by injection. Doses depend on the nature of (A) and (B); typically cholestyramine as (A) and N-(4-trifluoromethylphenyl)-2-cyano-3-

hydroxycrotonamide (IIIa) as (B) are administered 1-3 times daily at unit doses of 250-6000 (preferably 1500-3000) mg and 2-250 (preferably 10-50) mg respectively.

SPECIFIC COMPOUNDS

The following compounds (A) are specified in the claims: colestipol, cholestyramine or activated charcoal (as NTSl entero-hepatic circulation inhibitors) and uridine or purine (as temporary NTSl antagonists).

A formulation comprised small hard gelatin capsules containing 400 mg cholestyramine, completely enclosed in larger hard gelatine capsules containing 20 mg N-(4-trifluoromethylphenyl)-2-cyano-3-hydroxycrotonamide (IIIa).

**TITLE-TERMS: NUCLEOTIDE SYNTHESIS INHIBIT PREPARATION
USEFUL TREAT CANCER IMMUNOLOGICAL DISEASE
INFLAMMATION CONTAIN TEMPORARY ANTAGONIST
ENTERAL HEPATO CIRCULATE REDUCE SIDE EFFECT**

DERWENT-CLASS: B05

**CPI-CODES: B04-B03B; B06-A02; B06-D02; B06-D09; B07-A01;
B07-D04C; B07-D09; B07-E01; B07-E03; B10-A15;
B14-C03; B14-C09B; B14-E10C; B14-F07; B14-
G02; B14-H01; B14-K01; B14-K01A; B14-N03; B14-
N04; B14-N12; B14-N17C; B14-S01; B14-S04;**

**CHEMICAL-CODES: Chemical Indexing M2 *01* Fragmentation Code
D011 D025 D111 H4 H401 H441 H5 H541 H7 H721
H8 J0 J011 J1 J171 J5 J521 L9 L942 M210 M211
M240 M272 M281 M315 M321 M333 M342 M372
M391 M412 M431 M511 M520 M530 M540 M782
P220 P420 P423 P431 P446 P633 P714 P721 P738
P814 P816 P822 P922 P943 Specific Compounds
R22328 Registry Numbers 101470**

**Chemical Indexing M2 *02* Fragmentation Code
D014 D022 D621 G011 G013 G100 H6 H601 H608
H642 J0 J011 J1 J111 M1 M111 M113 M210 M211
M240 M281 M320 M412 M431 M511 M520 M532**

**M540 M782 P220 P420 P423 P431 P446 P633 P714
P721 P738 P814 P816 P822 P922 P943 Specific
Compounds RA0DJD Registry Numbers 139368**

**Chemical Indexing M2 *03* Fragmentation Code
D012 D013 D940 G013 G100 H1 H101 H103 H122
H141 J0 J013 J1 J172 J3 J331 L9 L910 M210 M211
M273 M281 M311 M313 M321 M332 M342 M343
M349 M373 M381 M391 M412 M431 M511 M520
M531 M540 M782 P220 P420 P423 P431 P446 P633
P714 P721 P738 P814 P816 P822 P922 P943
Specific Compounds R00180 Registry Numbers
60080**

**Chemical Indexing M2 *04* Fragmentation Code
F011 F012 F013 F014 F015 F019 F113 F522 H2
H211 H4 H403 H422 H481 H8 J0 J011 J3 J311 J5
J521 K0 L8 L812 L821 L834 L9 L941 M280 M311
M321 M342 M373 M391 M413 M431 M510 M522
M530 M540 M782 P220 P420 P423 P431 P446 P633
P714 P721 P738 P814 P816 P822 P922 P943
Specific Compounds R22330 Registry Numbers
101101**

**Chemical Indexing M2 *05* Fragmentation Code
C017 C100 C720 C800 C801 C803 C804 C805 C806
C807 G011 G013 G100 H1 H181 K0 L7 L722 M1
M121 M135 M210 M211 M212 M240 M273 M281
M283 M311 M314 M321 M331 M342 M373 M391
M411 M431 M510 M520 M532 M540 M640 M782
P220 P420 P423 P431 P446 P633 P714 P721 P738
P814 P816 P822 P922 P943 Specific Compounds
RA0JOR Registry Numbers 91469**

**Chemical Indexing M2 *06* Fragmentation Code
F011 F012 F013 F014 F015 F019 F113 F542 H2
H211 H4 H403 H422 H481 H8 J5 J522 K0 L8 L812
L821 L834 L9 L910 M280 M311 M321 M342 M373
M391 M413 M431 M510 M522 M530 M540 M782
P220 P420 P423 P431 P446 P633 P714 P721 P738
P814 P816 P822 P922 P943 Specific Compounds**

R00177 Registry Numbers 6131

Chemical Indexing M2 *07* Fragmentation Code
D000 D931 M280 M320 M412 M431 M511 M520
M530 M540 M782 P220 P420 P423 P431 P446 P633
P714 P721 P738 P814 P816 P822 P922 P943
Specific Compounds R01004 Registry Numbers
129556

Chemical Indexing M2 *08* Fragmentation Code
F014 F015 F620 G013 G100 H6 H685 J0 J011 J3
J311 M1 M123 M136 M210 M211 M240 M281 M311
M321 M344 M353 M391 M413 M431 M510 M521
M531 M540 M782 P220 P420 P423 P431 P446 P633
P714 P721 P738 P814 P816 P822 P922 P943
Specific Compounds RA0DJE Registry Numbers
99229

Chemical Indexing M2 *09* Fragmentation Code
G013 G030 G111 G530 H4 H401 H481 H7 H721 H8
J0 J011 J3 J341 K0 L1 L143 L145 M280 M312 M321
M332 M344 M371 M391 M414 M431 M510 M520
M531 M541 M782 P220 P420 P423 P431 P446 P633
P714 P721 P738 P814 P816 P822 P922 P943
Specific Compounds RA0DJG Registry Numbers
173549

Chemical Indexing M2 *10* Fragmentation Code
F012 F013 F014 F015 F016 F019 F431 F432 F620
G010 G013 G015 G030 G050 G100 G111 G112
G553 G563 H321 H341 H441 H521 H541 H592 H594
H600 H608 H621 H622 H641 H642 H685 H714 H715
H721 H731 J0 J011 J3 J311 J321 J341 J521 J581
L142 L143 L145 L943 M111 M113 M116 M121 M123
M126 M129 M132 M136 M141 M150 M210 M211
M212 M213 M214 M215 M216 M220 M221 M222
M223 M224 M225 M226 M231 M232 M233 M240
M262 M280 M281 M282 M311 M320 M321 M322
M342 M343 M344 M353 M362 M382 M391 M413
M414 M431 M510 M520 M521 M522 M530 M531
M532 M540 M541 M630 M640 M650 M782 P220

**P420 P423 P431 P446 P633 P714 P721 P738 P814
P816 P822 P922 P943 Markush Compounds
001965301**

UNLINKED-DERWENT-REGISTRY-NUMBERS: ; 0177U ; 0180U ; 1004U

SECONDARY-ACC-NO:

CPI Secondary Accession Numbers: 2000-128714